

经颅交流电刺激提升不同人群工作记忆的研究现状与展望*

张玉凤¹ 吕娇娇^{1,2} 刘宇¹

工作记忆(working memory, WM)是在进行推理、理解和学习等复杂认知任务中一种大脑对信息临时存储和加工的能力^[1-2]。该能力与推理、流动智力等高级认知功能有关^[3-4],其提升有助于增强人在需要更加复杂思维和行动任务时的表现^[5]。此外,许多神经精神类疾病的发生常伴随工作记忆障碍。例如,在精神分裂症患者中,除妄想、幻觉、语言混乱、精神运动行为障碍外,工作记忆障碍也是患者核心症状之一,且被认为是疾病预后和转归的重要预测因子^[6]。目前针对提升工作记忆的药物效果有限,迫切需要其他针对改善工作记忆的创新型干预手段。

经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是一种通过微弱正弦电流调节大脑功能的非侵入性电刺激技术,可调控大脑内源性神经振荡继而影响个体的认知和行为表现。目前,已有研究开始应用tACS技术调控不同人群的工作记忆表现;但是,由于研究设计、样本量、干预方案参数、认知任务等不同,该技术提升工作记忆表现的干预效果尚未达成一致结论^[7-8]。因此,在理解工作记忆的中枢神经调控机制的基础上,本文将系统地检索tACS调控不同人群工作记忆的干预研究证据,总结该技术提升工作记忆的调控模式和干预效果,以期明确tACS调控工作记忆的干预效果及其方案优化提供理论与可行性参考。

1 工作记忆相关的中枢控制机制

大量研究利用脑磁图(magnetoencephalographic, MEG)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和脑电图(electroencephalographic, EEG)等神经影像学或电生理技术探究工作记忆背后的神经机制。1971年,Fuster等人率先在猴子身上监测到与工作记忆有关的大脑神经活动:研究发现在工作记忆任务的延迟等待阶段(刺激消失后),猴子前额叶的神经元仍保持持续的活动^[9]。同年,Kubota和Niki的团队在一项延迟交替任务中也发现了类似的结果^[10]。在工作记忆任务的编码期,人类前额叶也表现出类似的神经活动^[11],这种持续性神经放电活动在维持工作

记忆表征中具有重要作用^[12]。fMRI研究发现顶叶也是调控工作记忆的关键脑区之一。在视觉工作记忆任务中,双侧后顶叶皮层被广泛激活,这些激活与注意力需求、工作记忆维持或信息积累有关,顶叶皮层的损伤会导致视觉工作记忆表现的下降^[13]。此外,研究者进一步指出在工作记忆的调控过程中,前额叶与中央执行功能有关,顶叶则与存储功能有关^[14-15]。除上述常见的额顶叶被激活外,Moore等^[16]发现在执行言语工作记忆任务时,尾状核、丘脑也被激活,这提示除已知的皮层参与外,深部脑区或皮层下中枢(例如基底神经节和丘脑)也在工作记忆中发挥重要作用。

神经电生理研究发现工作记忆任务与不同频率的神经振荡有关。在执行工作记忆任务时, θ (4—8Hz)功率会随着认知负荷的增加而增加且与记忆物数量成正比^[17-18]。这些振荡在不同脑区之间的相对相位也会影响认知表现^[19]。Roux和Uhlhaas进一步指出工作记忆项目的有序组织涉及 θ 振荡,工作记忆信息的维持与 γ 振荡有关^[20]。随着工作记忆负荷的增加, γ ($>30\text{Hz}$)节律的幅度也增大^[21]。除此之外, α (8—12Hz)振荡虽然与工作记忆本身信息无关,但在保护工作记忆不受干扰信息影响方面起着关键作用,即对任务无关信息的主动抑制^[22]。值得注意的是,大脑不同频段的神经营振荡活动并不是相互独立的,低频率(θ , α)和高频率(γ)之间的交叉频率耦合在处理不同的工作记忆信息中发挥重要作用,尤其是 θ - γ 耦合^[20]。在 θ - γ 跨频耦合模型中,个体快速脑波(γ 周期)代表个体记忆项目,通过慢脑波(θ 振荡)与多项目记忆联系在一起,即每一个 γ 代表一个记忆条目, θ 周期的长度决定了给定周期的 γ 波的数量,从而决定工作记忆的容量^[23]。

基于上述工作记忆相关中枢控制机制,近年来研究者开始尝试通过调控单一或者不同脑区之间的神经振荡,实现通过调节目标脑区特定频段(或跨频耦合)神经振荡以提升工作记忆表现的可行性方法。其中,tACS技术(基于神经影像学及电生理技术确定的相关脑区及频段,实现了在目标靶区施加特定频段的外源性神经振荡)可能是一种提升工作记忆的有效神经调控手段。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.01.023

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(11932013);教育部人文社会科学研究一般项目(19YJCZH115);国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项(2018YEF0300501)

1 上海体育学院运动健身科技省部共建教育部重点实验室,上海市,200438; 2 通讯作者

第一作者简介:张玉凤,女,硕士研究生; 收稿日期:2022-09-13

2 经颅交流电技术及其调控原理

tACS已经广泛运用到注意、感知、记忆、学习、运动学习等多个认知领域,其有效性及安全性得到了验证^[24]。干预方案多根据调控功能不同而设置不同刺激参数,包括刺激频率、靶区、相位、强度、持续时间和次数等^[8,25-26]。目前tACS的调控方式大致包括三种:使用内源性神经振荡固有频率(也可以略高/略低)作为刺激参数;基于跨频耦合理论,通过外在施加某种频率刺激进而影响其他频率振荡进行调节;根据tACS技术特点,进行同相位(两个电极之间的电流相位差为0°)及反相位(两个电极之间的电流相位差为180°)刺激,诱导或干扰单脑和多脑区皮层活动的相位一致性进行调节^[27]。tACS调节认知功能的干预效应包括:在线效应(online,刺激期间效应)和离线效应(offline,刺激后效应)。此外,随着技术与研究的深入,刺激参数中不同规格的大海绵电极逐渐向多焦点的高精度小电极转变以锁定更精准聚焦的刺激靶点;方案制定中使用统一的刺激频率刺激强度逐渐向个性化刺激转变以优化刺激干预效果;刺激—反应评估中基于单一的行为学试验逐渐向fMRI-tACS、EEG-tACS等联合研究以反馈式、多模态方式理解大脑活动与行为表现之间的关系^[28-30]。

tACS对认知功能的调控机制,目前主要涉及两方面:基于目标脑区的神经振荡夹带以及神经可塑性。神经振荡夹带是指外源性的节律性刺激通过反复重置内源性神经振荡的相位,诱导神经元活动逐渐趋于同步,从而与外界刺激产生相位锁定^[31]。这种内生神经活动在在外在刺激动态特性的调制下,实现了与外加节律性刺激的同步化,进而达到调节神经活动的作用。目前已经有研究利用节律性光刺激分析视觉皮层对夹带的敏感性^[32],而tACS可以完全绕过感官刺激通过外部施加微弱的交流电诱导夹带效应。tACS在线效应的基础就是将目标脑区中的神经活动越来越多地锁相于外部施加的节律电场提高神经元的相位同步,这也就恰好解释了为什么反相位tACS(降低了相位同步性)会降低受试者认知任务的表现^[33]。此外,这种刺激产生的夹带作用可以带来持久的效应,且研究表明这种效应至少存在30min^[34]。tACS通过在接近固有频率上施加刺激,由于峰时依赖的可塑性导致突触权重的增强,促使刺激期间观察到的效果可以一直持续下去^[35]。研究表明多次tACS刺激可以巩固这种神经可塑性的影响,从而引起更持久的影响^[36]。

3 经颅交流电对工作记忆的调控效果研究

3.1 经颅交流电刺激对健康成年人工作记忆的作用效果

在研究tACS对健康成年人工作记忆的调控效应时,多数研究者首先选择观察tACS的在线效应。Merion等^[37]在双侧背外侧前额叶施加4.5 Hz-tACS,受试者完成言语n-back

任务的准确率显著提升($P=0.01$)。Tseng等^[26]在双侧顶叶施加6 Hz-tACS的同时要求受试者完成变化检测任务,结果表明真刺激组受试者的工作记忆容量显著高于假刺激组,但是这种现象仅在基线表现者较差的受试者中发现。此外,根据上述提及的 θ - γ 跨频耦合模型可知,较慢的 θ 频率将集成更高数量的 γ 周期增加工作记忆容量^[23]。Wolinski等^[23]分别在右侧顶叶皮层应用4 Hz-tACS和7 Hz-tACS,结果发现4 Hz-tACS提高工作记忆容量,而7 Hz-tACS产生了相反的效果。Bender等^[38]使用了Wolinski等^[23]使用的相同试验设置,不同的是将参考电极放置在Oz、Cz和T8,这种对右侧顶叶的高精度刺激也得到了相同的结果。除此之外,Jones和Guo等^[39-40]也得到了类似的结果,这些研究结论证实了先前的假设,偏低的 θ 周期有更大的能力编码更多的 γ 数量,从而提升工作记忆容量,而更快的 θ 频率将绑定相对较少的 γ 循环,导致工作记忆容量下降。尽管如此,另一些研究并未能发现tACS的在线效应,这可能与认知任务不同、刺激频率/强度等参数的选取以及靶区的确定有关^[8,33,41-42]。

除在线效应外,tACS后工作记忆显著提升的离线效应也被报道。Jausovec等^[43]分别在受试者左侧额叶、顶叶、右侧顶叶施加单次个性化 θ -tACS,刺激后即刻让受试者完成Corsi block-tapping任务和数字广度测试以评估其工作记忆表现,结果表明仅左侧顶叶刺激对工作记忆容量有积极影响。在此基础上,Jausovec等^[25]进一步通过EEG验证tACS与行为学之间的因果关系。作者采用视觉序列比较任务,行为学结果在验证左侧顶叶单次 θ -tACS提升工作记忆容量的基础上发现,工作记忆容量的增加伴随着事件相关电位P300潜伏期的缩短,这提示 θ -tACS提升了受试者快速分配解决工作记忆任务所需资源的能力^[25]。除 θ -tACS外,Hoy等^[44]研究高频刺激 γ -tACS(40Hz)对N-back任务表现的影响,结果表明与2-back相比,真刺激组仅在3-back的准确性有显著性提高($P=0.003$),这提示由于健康受试者在任务上存在天花板效应,在试验设计时应慎重选取任务范式。

在神经振荡的不同时空尺度上,神经活动的协调依赖于大脑不同区域之间灵活而精确的同步性^[45]。基于tACS的相位特性,研究者通过探究不同相位刺激效应来验证tACS调控与行为学之间的关系。2012年,Polanía等^[19]利用同相位和反相位6 Hz-tACS刺激18名健康受试者左侧额顶叶,评估不同相位tACS对延迟字母辨别任务的影响。与假刺激和反相位刺激相比,同相位刺激显著降低了受试者任务表现的反应时。在类似研究中,Violante等^[45]要求10名健康成年人以随机顺序接受不同刺激方案(右侧额顶叶6Hz-tACS:同相、反相和假刺激),每种刺激过程中完成n-back任务。相较于假刺激,同相位刺激显著降低了2-back任务的反应时。Aleksichuck等^[33]在验证6 Hz-tACS(同相/反相)对2-back任

务的影响时,并未证明同相位刺激的改善效果,但发现反相位刺激明显降低2-back任务的准确率、延长了任务的反应时;进一步,脑电数据证实了tACS驱动的去同步导致前额叶和顶叶之间的相位锁相值下降^[33]。上述试验证明了相位同步在工作记忆传递信息中发挥重要作用,即相同频率下以同相位振荡的两个节律性神经元信号,在神经元的时空活动中起着至关重要的作用^[35]。

上述研究中使用的tACS刺激方案均为单一频率刺激,有趣的是,Alekseichuk等人根据 θ - γ 跨频耦合模型创新性的提出一种新型调制tACS干预工作记忆模式— θ/γ tACS,在连续 θ 波的不同阶段给予 γ 波^[46]。研究结果表明,与单独使用 θ tACS相比, θ/γ tACS对工作记忆有更大的好处。与在波谷上方施加的 γ 波相比,波峰上方施加的 γ 波显著改善了工作记忆,且最佳结果相关的 γ 频率锁定在80—100Hz^[46]。

tACS调控健康受试者工作记忆表现的现有研究中,刺激频率主要为 θ 、 γ 频段,刺激脑区集中于额叶、顶叶以及额顶叶。tACS具有一定的在线和离线效应,顶叶刺激似乎具有更强的调节作用。此外,工作记忆表现提升与刺激频率精度,任务范式以及受试者自身认知水平有关(表1)。

3.2 经颅交流电刺激对老年人及神经精神类疾病患者工作

记忆的作用效果

与年龄相关的记忆和认知能力下降被证明与大脑不同区域之间协调运作或同步化关系的改变有关^[50]。Reinhart等^[51]人基于脑电特征给予老年受试者施加个性化、高精度的左侧额颞叶同相位 θ -tACS,结果显示受试者的认知任务正确率显著提升,且EEG监测结果显示额颞叶 θ 同步性提高,这表明tACS改善了额颞叶 θ 同步的同步性,在改善老年人工作记忆上发挥重要作用。此外,伴随着年龄的增长,衰老导致的工作记忆表现变差可能与忽略干扰信息能力下降有关。为了验证这一假设,Borghini等^[22]在老年人顶叶施加与抑制能力有关的 α 振荡,结果表明10Hz-tACS可以改善老年人在有回溯线索和干扰信息的工作记忆任务的表现,这提示 α 振荡与抑制能力之间具有一定因果关系,外源性的 α -tACS干预可以选择性地改变老年人的这些认知能力^[22]。

近年来tACS技术也被应用于神经精神类疾病的临床试验中,包括精神分裂症^[52]、抑郁症^[53]等,探索其对该类人群工作记忆表现的潜在调控作用。在执行工作记忆任务时可观察到神经精神类疾病患者大脑额叶、颞叶及顶叶等区域异常的 γ 活动^[54],因此,多数研究关注 γ -tACS对该类患者工作记忆表现的影响。Haller等^[55]发现每天两次、每次10min,连续

表1 tACS对健康成年人工作记忆改善作用的相关研究

研究	刺激位置	频率 (Hz)	同相/反相	强度 (mA)	时间 (min)	任务	结果
Tseng, et al. (2016) ^[42]	CP1, T5; R: 右颊	40	同相/反相	1.5(pp)	20	变化检测任务	online: anti-tACS>sham
Tseng, et al. (2018) ^[26]	P3, P4; R: 左颊	6	同相/反相	1.6(pp)	20—24	变化检测任务	online: 低表现组: tACS>sham; sham>anti-tACS
Abellana-Perez, et al. (2020) ^[8]	F3, FP2	6	/	2(pp)	20	n-back(1—3)	online: 没有显著性差异; offline: 没有显著性差异
Hoy, et al. (2016) ^[44]	F3; R: 右眼眶	40	/	1.5(pp)	20	n-back(2—3)	offline: tACS>sham
Pahor and Jausovec (2018) exp1 ^[30]	P3, P4	个性化 θ 和 γ	同相	个性化	15	n-back(2—3); 变化检测任务	offline: 没有显著性差异
Pahor and Jausovec (2018) exp2 ^[30]	F3, P3	个性化 θ 和 γ	同相	个性化	15	n-back(2—3); 变化检测任务	offline: 没有显著性差异
Pahor and Jausovec (2018) exp3 ^[30]	F4, P4	个性化 θ 和 γ	同相	个性化	15	n-back(2—3); 变化检测任务	offline: θ -tACS>sham
Pahor and Jausovec (2018) exp4 ^[30]	F3, F4	个性化 θ 和 γ	同相	个性化	15	n-back(2—3); 变化检测任务	offline: 没有显著性差异
Violant, et al. (2017) ^[45]	F4, P4; R: T8	6	同相/反相	1(pp)	26.5	n-back(1—2)	online: tACS>sham
Kleinert, et al. (2017) ^[41]	F4, P4; R: Cz	5	同相/反相	1(pp)	26	延迟匹配样本试验	online: 没有显著性差异; offline: 没有显著性差异
Thompson, et al. (2021) ^[47]	P3, P4	10, 35	/	1.5	20	回溯线索试验	online: 35Hz- tACS>10Hz- tACS; 35Hz- tACS>sham
Polania, et al. (2012) ^[19]	F3, P3; R: Cz	6	同相/反相	1(pp)	14±1.5	延迟字母辨别任务	online: tACS>sham; sham>anti-tACS
Vosskuhl, et al. (2015) ^[29]	Fpz, Pz	个性化 θ	/	个性化	20	3-back; 数字广度测试	online: 没有显著性差异; offline: post-tACS>pre-tACS≠组间

续表 1

研究	刺激位置	频率 (Hz)	同相/反相	强度 (mA)	时间 (min)	任务	结果
Jausovec, et al. (2014) ^[43]	左顶叶组: P3; R: 右眶上额; 右顶叶组: P4; R: 右眶上额; 左额叶组: F3; R: 右眶上额	个性化 θ	/	个性化	15	Corsi block-tapping任务; 数字广度测试; n-back (1-3)	offline: 左顶叶组: active> sham
Alekseichuk, et al. (2017) ^[33]	AF3, AF4, P3, P4	6	同相/反相	2(pp)	17—19	2-back	online: sham > anti-tACS
Biel, et al. (2021) exp1 ^[28] 平行试验	in-phase Cz: F3, P3; R: Cz; in-phase focal: F7, Fz, C3, P7, Pz; anti-phase: F3, P3	6	同相/反相	in-phase Cz: 2(pp); in-phase focal: 3(pp)	约 14	延迟字母识别任务	online: 没有显著性差异
Biel, et al. (2021) exp2 ^[28] 交叉试验	in-phase Cz: F3, P3; R: Cz; in-phase focal: F7, Fz, C3, P7, Pz; anti-phase: F3, P3	6	同相/反相	in-phase Cz: 2mA(pp); in-phase focal: 3mA(pp)	约 14	延迟字母识别任务; 3-back	online: tACS>sham
Guo, et al. (2021) ^[39]	P4; R: FP2	4, 7	/	个性化	20	颜色回忆记忆任务	online: 高表现组: 4Hz-tACS>sham (quality), sham>7Hz-tACS; 低表现组: 4Hz-tACS>7Hz-tACS
Roehner, et al. (2018) ^[7]	F3, P3; R: left shoulder	6	同相	1	15	2-back	online: 没有显著性差异; offline: post-tACS>pre-tACS≠组间
Meiron and Lavidor (2014) ^[37]	F3/AF3 midpoint and F4/AF4 midpoint	4.5	/	1(pp)	20	n-back	online: tACS>sham; offline: 没有显著性差异
Jones, et al. (2019) exp1 ^[40]	F4, P4	7, 11	同相	2(pp)	15	3-back	online: 没有显著性差异
Jones, et al. (2019) exp2 ^[40]	F4, P4 or F3, F4	4.5	同相	2(pp)	15	3-back	online: (F4—P4) - tACS > sham
Bender, et al. (2019) exp1 ^[38]	P4; R: Oz, Cz, T8	4, 7	/	1(pp)	未提及	视觉空间延迟匹配样本任务	online: 没有显著性差异
Bender, et al. (2019) exp2 ^[38]	P4; R: Oz, Cz, T8	4, 7	/	2(pp)	未提及	视觉空间延迟匹配样本任务	online: 4Hz-tACS>sham
Wolinski, et al. (2018) exp1 ^[23]	P4, 右眶上额	4, 7	/	个性化	约 12	视觉延迟匹配样本任务	online: 4Hz-tACS>sham; sham>7Hz-tACS
Wolinski, et al. (2018) exp2 ^[23]	P4, OZ	4, 7	/	1.5	约 12	视觉延迟匹配样本任务	online: 没有显著性差异
Chander et al. (2016) ^[48]	Fpz, Pz	个性化 θ	/	2(pp)	约 4	2-back	online: sham>tACS
Möller, et al. (2017) ^{*(49)}	前额叶组: F3, F4, AF7, AF8; 顶叶组: CP3, CP4, O1, O2	35	/	1	25	视觉空间工作记忆任务	online: 顶叶组: sham>tACS
Jausovec and Jausovec (2014)平行试验 ^[25]	F3; R: 右眶上额	个性化 θ	同相	个性化	15	视觉序列比较任务	offline: 没有显著性差异
Jausovec and Jausovec (2014)交叉试验 ^[25]	F3; R: 右眶上额	个性化 θ	同相	个性化	15	视觉序列比较任务	offline: tACS>sham
Alekseichuk, et al. (2016) ^[46]	AF3, 距离 AF3 6cm 的四个电极	θ/γ 耦合	/	2	10	视觉空间延迟匹配样本任务	online: 6Hz-tACS>sham; (CF-6, 80p) - tACS>sham; (CF-6, 100p) - tACS>sham; (CF-6, 140p) - tACS>sham; (CF-6, 200p) - tACS>sham

注: R: 参考电极; pp: 峰峰值; online: 在线效应结果; offline: 离线效应结果; anti-tACS: 反相 tACS 组; tACS: 真刺激组; sham: 假刺激组; >: 优于; *: 多次干预。

10天的前额叶 γ -tACS显著提升精神分裂症患者的认知表现。此外,Haller团队也发现在前额叶皮层应用 γ -tACS连续刺激10天可以改善抑郁症患者的工作记忆表现^[56]。当然,研究也发现连续5天额顶叶6 Hz-tACS刺激可以改善精神分裂症患者的工作记忆,并且这种积极效应至少持续了1个月^[36]。然而,也有多项 γ -tACS研究并未达到预期改善效果^[52,57]。例如,应用单次 γ -tACS于前额叶并没有发现精神分

裂症患者记忆的改善^[52,58]。同样地,单次 γ -tACS刺激额顶叶也未发现预期的增强效果^[57]。上述证据提示tACS刺激次数可能是影响患者工作记忆改善效果一个重要参数。

因此,在随年龄增长工作记忆表现下降的老年人中,tACS方案应更多关注脑区之间相位同步性及忽略相关无关信息能力方面; γ 频段tACS重复性干预对提升神经精神类疾病患者的工作记忆具有潜在优势(表2)。

表2 tACS对老年人及神经精神类疾病患者工作记忆改善作用的相关研究

研究	刺激位置	频率 (Hz)	同相/反相	强度 (mA)	时间 (min)	任务	结果
Borghini, et al. (2018) ^[22]	P3, P4	4, 10, 35	/	1.5	20	回溯线索 试验	online: 10Hz-tACS>sham
Chang, et al. (2021) ^[36]	F1, F5, AF3, FC3, P1, P5, CP3, PO3; R: CPZ, FCz	6	同相	2	20	双任务 n- back	offline: tACS>sham
Hoy, et al. (2016) ^[52]	F3; R: 右眼眶	40	/	2(pp)	20	2-back	online: 没有显著性差异; offline: 没有显著性差异
Reinhart, et al. (2019) exp1 ^[51]	左额颞叶	个性化 θ	同相	1.6(pp)	约25	变化检测 任务	online: tACS>sham; of- fline: tACS>sham
Reinhart, et al. (2019) exp2 ^[51]	左额颞叶组, 左额叶组, 左颞叶组	个性化 θ , 8	同相	左额颞叶组: 1.6; 左额 叶组: 0.6; 左颞叶组: 1	约25	变化检测 任务	online: 左额颞叶组(个性 化频率)>sham
Haller, et al. (2020) ^[56]	F3, F4	40	同相	2(pp)	10	3-back	offline: tACS>sham
Papazova, et al. (2020) ^[58]	F3, F4	40	/	2(pp)	20	n-back(1— 3)	online: 没有显著性差异
Sreeraj, et al. (2017) ^[57]	F3, P3	6, 40	同相	2(θ); 1(γ)	20	Sternberg 任务	online: 6Hz-tACS>sham

注: R: 参考电极; pp: 峰峰值; online: 在线效应结果; offline: 离线效应结果; tACS: 真刺激组; sham: 假刺激组; >: 优于; *: 多次干预。

4 小结与展望

作为一种安全、便携性、低成本的非侵入性脑刺激手段,tACS为改善不同人群工作记忆提供了一个有希望的潜在调控方式。尽管尚未形成统一的刺激方案及干预标准,但研究结果初步证实了顶叶同相位tACS在改善健康人工作记忆方面具有较强地调节作用,重复性tACS则在精神疾病患者中发挥积极作用。但多数研究存在一定局限性,后续研究仍需要在样本量、试验设计及刺激参数等方面进一步优化,制定提升不同人群工作记忆的最佳tACS方案,为其临床应用提供理论参考。具体如下:

①任务设置: 由于个体完成工作记忆任务时的执行策略可能存在差异,准确率、反应时等常用指标无法全面衡量个体的工作记忆水平,可考虑反映任务执行策略的综合指标,如逆效率得分(反应时/准确率)^[59]。此外,经典工作记忆任务测试常呈现健康受试者的“天花板效应”,这提示应该根据受试人群特点选取难度适宜的任务^[8]。

②试验设计: 现有研究多为单盲试验,而双盲设计可抵消某些人为因素对试验结果的影响。此外,目前尚无法确定

tACS离线效应的具体持续时间,交叉设计应该留有足够的洗刷期以避免离线效应对试验结果的干扰。大多数研究仅关注单次tACS的在线效应以及即刻的离线效应,缺乏连续离线效应的观测以及多次tACS的累积效应,后续研究可以添加随访测试,研究离线效应的最长持续时间。

③高精度、个性化刺激: 在前人研究中不难发现,工作记忆表现对tACS调控的参数非常敏感。由于个体间解剖学和生理学的差异,通过任务态fMRI获取的目标靶区、基于EEG获取的个性化频率以及根据自身光幻视阈值调节的电流强度,这些个性化调控参数可以提高tACS的有效性,降低刺激效果的个体差异^[23,51]。

④神经生理学反应同步监测: tACS提升工作记忆的神经机制仍未完全明确,后续的研究应重点关注tACS刺激一反应的神经生理学评估,为tACS提升工作记忆提供更多的理论支持。同时,基于认知行为-脑反应背后的神经生理学特征进行在线tACS调控,有助于提高tACS干预的有效性,产生更持久的效果。

⑤人群特异性刺激: 不同人群对同一刺激方案的响应不

一致。例如,前人研究均采用 10 Hz-tACS 和 35 Hz-tACS 刺激双侧顶叶的刺激方案,在不同人群应用时会获得不同的干预效果^[22,47];10Hz-tACS 可以有效提升老年人在忽略无关信息上的能力^[22],而在健康人群中,35Hz-tACS 则可提升忽略无关信息的能力进而提升工作记忆表现^[47]。提示不同人群对同一外源性振荡产生的反应可能并不一致,未来研究应基于人群特征,选择符合人群特征或人群需求的刺激方案。

参考文献

- [1] Baddeley A. Working memory[J]. C R Acad Sci III, 1998, 321(2-3):167—173.
- [2] Baddeley A. Working memory[J]. Curr Biol, 2010, 20(4): R136—140.
- [3] Shipstead Z, Lindsey D, Marshall R, et al. The mechanisms of working memory capacity: Primary memory, secondary memory, and attention control[J]. J Mem Lang, 2014, 72(1):116—141.
- [4] Unsworth N, Fukuda K, Awh E, et al. Working memory and fluid intelligence: Capacity, attention control, and secondary memory retrieval[J]. Cogn Psychol, 2014, 71:1—26.
- [5] Jaušovec N, Jaušovec K. Working memory training: Improving intelligence-- changing brain activity[J]. Brain Cogn, 2012, 79(2):96—106.
- [6] Guo X, Li Z, Zhang L, et al. Modulation of visual working memory performance via different theta frequency stimulations[J]. Brain Sci, 2021, 11(10):1358.
- [7] Roehner F, Breitling C, Rufener KS, et al. Modulation of working memory using transcranial electrical stimulation: A direct comparison between tacs and tdc[J]. Front Neurosci, 2018, 12:761.
- [8] Abellana-Perez K, Vaque-Alcazar L, Perellon-Alfonso R, et al. Differential tDCS and tACS effects on working memory-related neural activity and resting-state connectivity[J]. Front Neurosci, 2020, 13:1440.
- [9] Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory[J]. Science (New York, NY), 1971, 173(3997):652—654.
- [10] Kubota K, Niki H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys[J]. J Neurophysiol, 1971, 34(3):337—347.
- [11] Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, et al. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory[J]. Nature, 1997, 386(6625):608—611.
- [12] D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory[J]. Annu Rev Psychol, 2015, 66:115—142.
- [13] Berryhill ME, Olson IR. The right parietal lobe is critical for visual working memory[J]. Neuropsychologia, 2008, 46(7):1767—1774.
- [14] Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, et al. Control mechanisms in working memory: A possible function of eeg theta oscillations[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2010, 34(7):1015—1022.
- [15] Champod AS, Petrides M. Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: A parametric functional magnetic resonance imaging study[J]. J Neurosci, 2010, 30(10):3849—3856.
- [16] Moore AB, Li Z, Tyner CE, et al. Bilateral basal ganglia activity in verbal working memory[J]. Brain Lang, 2013, 125(3):316—323.
- [17] Payne L, Kounios J. Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention[J]. Brain Res, 2009, 1247:126—132.
- [18] Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task[J]. Eur J Neurosci, 2002, 15(8):1395—1399.
- [19] Polania R, Nitsche MA, Korman C, et al. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance[J]. Curr Biol, 2012, 22(14):1314—1318.
- [20] Roux F, Uhlhaas PJ. Working memory and neural oscillations: A- γ versus θ - γ codes for distinct wm information? [J]. Trends Cogn Sci, 2014, 18(1):16—25.
- [21] Roux F, Wibral M, Mohr HM, et al. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory[J]. J Neurosci, 2012, 32(36):12411—12420.
- [22] Borghini G, Candini M, Filannino C, et al. Alpha oscillations are causally linked to inhibitory abilities in ageing[J]. J Neurosci, 2018, 38(18):4418—4429.
- [23] Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, et al. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity[J]. PLoS Biol, 2018, 16(3):e2005348.
- [24] Tavakoli AV, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tacs) mechanisms and protocols[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11:214.
- [25] Jausovec N, Jausovec K. Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS)[J]. Biol Psychol, 2014, 96:42—47.
- [26] Tseng P, Iu KC, Juan CH. The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):349.
- [27] Klink K, Paßmann S, Kasten FH, et al. The modulation of cognitive performance with transcranial alternating current stimulation: A systematic review of frequency-specific effects[J]. Brain Sci, 2020, 10(12):932.
- [28] Biel AL, Sterner E, Röhl L, et al. Modulating verbal working memory with fronto-parietal transcranial electric stimulation at theta frequency: Does it work?[J]. Eur J Neurosci, 2021, 55(2):405—425.
- [29] Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9:257.

- [30] Pahor A, Jausovec N. The effects of theta and gamma tacs on working memory and electrophysiology[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 11:651.
- [31] Thut G, Schyns PG, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain[J]. *Front Psychol*, 2011, 2:170.
- [32] Spaak E, de Lange FP, Jensen O. Local entrainment of α oscillations by visual stimuli causes cyclic modulation of perception[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(10):3536—3544.
- [33] Alekseichuk I, Pabel SC, Antal A, et al. Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(2):147—158.
- [34] Neuling T, Rach S, Herrmann CS. Orchestrating neuronal networks: Sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7:161.
- [35] Grover S, Nguyen JA, Reinhart RMG. Synchronizing brain rhythms to improve cognition[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72:29—43.
- [36] Chang CC, Huang CC, Chung YA, et al. Online left-hemispheric in-phase frontoparietal theta tacs for the treatment of negative symptoms of schizophrenia[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11):1114.
- [37] Meiron O, Lavidor M. Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(1):77—82.
- [38] Bender M, Romei V, Sauseng P. Slow theta tacs of the right parietal cortex enhances contralateral visual working memory capacity[J]. *Brain Topogr*, 2019, 32(3):477—481.
- [39] Guo X, Li Z, Zhang L, et al. Modulation of visual working memory performance via different theta frequency stimulations[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(10):1358.
- [40] Jones KT, Arciniegua H, Berryhill ME. Replacing tdc with theta tacs provides selective, but not general wm benefits[J]. *Brain Res*, 2019, 1720:146324.
- [41] Kleinert ML, Szymanski C, Mueller V. Frequency-unspecific effects of theta-tacs related to a visuospatial working memory task[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:367.
- [42] Tseng P, Chang YT, Chang CF, et al. The critical role of phase difference in gamma oscillation within the temporoparietal network for binding visual working memory[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32138.
- [43] Jausovec N, Jausovec K, Pahor A. The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tacs) on working memory storage and processing functions[J]. *Acta Psychol (Amst)*, 2014, 146:1—6.
- [44] Hoy KE, Bailey N, Arnold S, et al. The effect of γ -tacs on working memory performance in healthy controls[J]. *Brain Cogn*, 2015, 101:51—56.
- [45] Violante IR, Li LM, Carmichael DW, et al. Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance[J]. *Elife*, 2017, 6:e22001.
- [46] Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, et al. Spatial working memory in humans depends on theta and high gamma synchronization in the prefrontal cortex[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(12):1513—1521.
- [47] Thompson L, Khuc J, Saccani MS, et al. Gamma oscillations modulate working memory recall precision[J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(9):2711—2724.
- [48] Chander BS, Witkowski M, Braun C, et al. Tacs phase locking of frontal midline theta oscillations disrupts working memory performance[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:120.
- [49] Möller A, Nemmi F, Karlsson K, et al. Transcranial electric stimulation can impair gains during working memory training and affects the resting state connectivity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:364.
- [50] Daume J, Gruber T, Engel AK, et al. Phase-amplitude coupling and long-range phase synchronization reveal fronto-temporal interactions during visual working memory[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(2):313—322.
- [51] Reinhart RMG, Nguyen JA. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5):820—827.
- [52] Hoy KE, Whitty D, Bailey N, et al. Preliminary investigation of the effects of γ -tacs on working memory in schizophrenia[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(10):1205—1212.
- [53] Wilkening A, Kurzeck A, Dechantsreiter E, et al. Transcranial alternating current stimulation for the treatment of major depression during pregnancy[J]. *Psychiatry Research*, 2019, 279:399—400.
- [54] Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology[J]. *Neuron*, 2006, 52(1):155—168.
- [55] Haller N, Hasan A, Padberg F, et al. Gamma transcranial alternating current stimulation in patients with negative symptoms in schizophrenia: A case series[J]. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50(4):301—304.
- [56] Haller N, Senner F, Brunoni AR, et al. Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 130:31—34.
- [57] Sreeraj VS, Shanbhag V, Nawani H, et al. Feasibility of online neuromodulation using transcranial alternating current stimulation in schizophrenia[J]. *Indian J Psychol Med*, 2017, 39(1):92—95.
- [58] Papazova I, Strube W, Hoffmann L, et al. T54. effects of gamma transcranial alternating current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex on working memory in schizophrenia patients[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2020, 46(Suppl 1):S251—S252.
- [59] Reeder RR, Hanke M, Pollmann S. Task relevance modulates the cortical representation of feature conjunctions in the target template[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4514.